Faculté de Médecine de Paris

Année 1891 — **THÈSE** — N° 42

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 17 décembre 1891, à 1 heure

Par Gustave BEZOU

Né le 4 novembre 1862, à Montenoison (Nièvre)

DE L'ACTION DIURÉTIQUE
DU CALOMEL

Président : M. LABOULBÈNE, *professeur.*

Juges : MM. RICHELOT, *professeur.* HANOT, QUINQUAUD, *agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

OLLIER-HENRY, LIBRAIRE-ÉDITEUR

11, 13, rue de l'École-de-Médecine, 11, 13

1891

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DIEULAFOY DEBOVE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	TILLAUX.
Pharmacologie	N.
Thérapeutique et matière médicale	HAYEM.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale	STRAUS.
Clinique médicale	G. SÉE. POTAIN. JACCOUD. PETER.
Maladie des enfants	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	BALL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux	CHARCOT.
Clinique chirurgicale	VERNEUIL. LE FORT. DUPLAY. LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Cliniques d'accouchements	TARNIER. PINARD.

Professeurs honoraires.

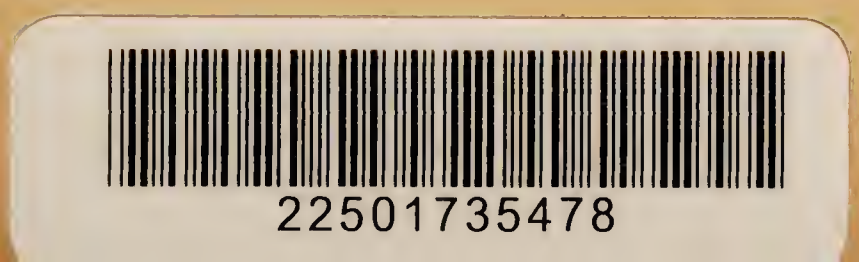
MM. RICHET, SAPPEY, HARDY, PAJOT et REGNAULD.

Agrégés en exercice

MM. BALLET	MM. FAUCONNIER	MM. NÉLATON	MM. RIBEMONT
BAR	GILBERT	NETTER	DESSAIGNES
BLANCHARD	GLEY	POIRIER, chef des travaux anatomiques	RICARD
BRISSAUD	HANOT	POUCHET	ROBIN (Albert)
BRUN	HUTINEL	QUENU	SCHWARTZ
CAMPENON	JALAGUIER	QUINQUAUD	SEGOND
CHANTEMESSE	KIRMISSON	RETTERER	TUFFIER
CHAUFFARD	LETULLE	REYNIER	VILLEJEAN
DÉJERINE	MARIE		WEISS
	MAYGRIER		

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES PROFESSEURS DE L'ECOLE PRÉPARATOIRE
DE CLERMONT-FERRAND

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A M. LE DOCTEUR TROISIER

Professeur agrégé à la Faculté de médecine
Médecin à l'Hôpital de la Pitié

WELLCOME
LIBRARY
General Collections
P
981

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LABOULBENE

Membre de l'Académie de médecine
Officier de la Légion d'honneur

DE L'ACTION DIURÉTIQUE

DU CALOMEL

INTRODUCTION

C'est à la suite d'une leçon faite par Germain Sée, en janvier 1888 dans laquelle il citait les travaux de Jendranik, que l'attention des médecins fut appelée en France sur la valeur du calomel comme diurétique.

Dans le service de M. Troisier, il nous a été donné maintes fois de voir administrer ce médicament, dont nous avons souvent constaté les bons effets. C'est sur ses conseils que nous avons choisi pour sujet de notre thèse « l'action diurétique du calomel », et c'est à son obligeance que nous devons en partie les observations qui sont le point de départ de notre travail.

Nos recherches bibliographiques ont tout d'abord été dirigées par les notes et les renvois que nous avons trouvés dans la leçon de M. Sée, puis ensuite par les publications nombreuses et de tous pays dont abonde aujourd'hui notre littérature médicale.

Nous devons en particulier signaler une leçon de M. le professeur Lépine de Lyon, faite en juin 1889 et où l'auteur

a accumulé citations et renseignements de toutes sortes. Nous citerons également une thèse de M. Huet, à laquelle nous avons cru pouvoir faire l'emprunt de quelques documents et notamment de deux observations dont une avait été fournie par M. de Beurmann.

Mais tandis que M. Huet étudiait l'action diurétique du calomel spécialement dans les hydropisies cardiaques, notre but a été de traiter cette question à un point de vue plus général et de chercher dans quelles autres affections la médication hydrargyrique pouvait trouver emploi.

Voici maintenant comment nous diviserons notre étude. Dans un premier chapitre nous ferons un exposé historique du calomel et nous insisterons de préférence sur les travaux de ces dernières années. Le second chapitre aura pour but le mode de production et le mécanisme de la diurèse. Dans le troisième nous passerons en revue les différentes théories relatives à l'absorption et à l'élimination du calomel. Enfin les deux derniers chapitres seront consacrés à la recherche des maladies qui en sont justifiables ainsi qu'à la manière de l'employer.

Mais nous ne saurions aborder notre sujet sans remercier de leur accueil et de leurs conseils quotidiens nos maîtres dans les hôpitaux, MM. Hutinel, Marie, A. Robin, Hanot, Chantemesse, dont les savantes cliniques nous ont été si profitables; M. Hirtz, dont nous regrettons d'avoir été trop peu de temps l'élève; MM. Lannelongue, G. Marchant, L. Lefort, Lejars, qui nous ont initié aux préceptes de la chirurgie ; M. Tarnier sous l'habile direction duquel nous avons fait notre stage obstétrical ; M. Gley pour l'accueil bienveillant qu'il nous a fait dans son laboratoire de physiologie ; M. Bé-

hal, pharmacien en chef de l'hôpital du Midi, dont nous avons pu apprécier les hautes lumières en chimie organique.

Nous adressons spécialement à notre excellent maître, M. le professeur agrégé Troisier, l'expression de notre profonde gratitude pour l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné.

Que M. le professeur Laboulbène veuille bien agréer tous nos remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE.

C'est au XVIe siècle que pour la première fois le calomel est mentionné par Béguin. A cette époque, on employait déjà le mercure comme antihydropique, et au dire de Van-Helmont (1), déjà, Paracelse reconnaissait à un certain oxyde de mercure qu'il désignait sous le nom de Præcipiolum la propriété de guérir toutes les hydropisies. Van-Swieten (2) qui employa plus tard ce médicament nous en donne la préparation et nous affirme que ce *Prœcipiolum Paracelsi* n'était autre chose qu'un oxyde de mercure obtenu par simple digestion ou par sublimation répétée.

Bœrhaave (3), dans un chapitre où il passe en revue les différents diurétiques, ne parle aucunement du calomel; mais il semble que plus tard il ait voulu réparer cet oubli, puisqu'il écrit qu'entre autres moyens de combattre les hydropisies on doit mettre en première ligne les mercuriaux.

Van-Swieten et plus tard Knebel (4) recommandaient

1. Van-Helmout, *Ignotus hydrops in : ejusdem opera*, Lugduni, 1667, p. 320.

2. Van-Swieten, *Commentaria. Hildburghusiæ*, 1765, IV, p. 225.

3. H. Bœrhaave, *Tractatus de viribus medic.*, Paris, 1727, p. 316. *Ad inst. med. proleg. Lugd. Bat.*, 1713.

4. Knebel Im. *Ein Beitrag zur anatripsologie* (Hufeland. *Journ. der prakt Heilkunde)*, Berlin, 1804, XX, St. 69.

aussi l'emploi des mercuriaux dans le traitement de ces maladies, mais avec cette double différence que c'est au mercure lui-même et non à ses composés qu'ils avaient recours et qu'ils le prescrivaient non pas à l'intérieur mais en frictions.

En 1746, paraît un ouvrage de Grégori d'Edimbourg, dans lequel l'auteur considère le calomel comme un des diurétiques les plus énergiques. Il explique son action par la propriété qu'il a d'exciter à la fois tous les appareils sécrétoires en même temps que l'économie tout entière et il pense que cette excitation peut être concentrée sur l'appareil urinaire au moyen d'une association avec la scille. Ce mélange serait à son avis le meilleur des diurétiques connus. Il est donc bien certain que dès la fin du XVIIIe siècle, le mercure jouissait d'une vogue réelle comme agent antihydropique, et nombre d'observations avaient été publiées qui proclamaient hautement sa vertu bienfaisante. Cet enthousiasme se retrouve tout entier dans un ouvrage publié à Wittenberg et intitulé : « *De mercurio dulci potentissimo hydropis domitore* ».

Il est à remarquer que depuis cette époque le mercure doux (1) n'était pas employé seul, mais associé à différentes substances. Franck (2) et Cullen (3) adjoignaient de l'ail à ce médicament pour augmenter son pouvoir diurétique. Une association plus heureuse fut celle proposée par Johannes

1. On trouve également dans les anciens auteurs le nom de panacée mercurielle. Cette panacée n'était autre que du mercure doux ou du calomel ayant subi 5 ou 6 sublimations.

2. Franck Giuseppe, *Trat. di med. prat.* Milan, 1843, p. 555.

3. Cullen, *Trat. di mat. med.*, Padoue, 1860, VI, 60.

Franck, qui recommandait pour éviter la diarrhée produite par le calomel, de lui adjoindre l'opium. La proportion du mélange nous est nettement indiquée par un professeur de l'Université de Padoue, Angelo Della Decima. Il tenait d'un illustre savant italien la formule d'une poudre diurétique composée dans la proportion d'un grain d'opium pour 10 de calomel.

A ce moment déjà les médecins discutaient sur son mode d'action et les auteurs du temps n'étaient pas unanimes sur les effets physiologiques du médicament. Voici en quels termes s'exprime J. Lind (1) sur ce sujet : « Les malades ayant assez de force, j'en ai souvent guéris quoique attaqués depuis longtemps, en excitant une douce salivation au moyen d'un scrupule de pilules mercurielles que je faisais prendre vers le soir tous les deux jours et en prescrivant pour les jours intermédiaires une mixture faite avec la scille et le sel diurétique ».

Vingt ans plus tard le muriate de mercure doux et mentionné comme bon provocateur de la polyurie dans le *Traité de matière médicale* de Schwilgué (2). La même année Tartra communiquait à la Société de Médecine de Paris une observation de M. Demangeon, qui, inspiré des idés de Grégori d'Edimbourg, employa le mercure doux associé à la scille chez un homme atteint d'hydropisie avec anasarque. Les urines étaient rares, le ventre gonflé, le pouls faible, déprimé et intermittent ; la face était bouffie et les extrémi-

1. J. Lind, *Essais sur les maladies des Européens dans les pays chauds*. Paris, 1785, t. II, p. 97.

2. Schwilgué, *Traité de mat. méd.*, Paris, 1805, t I, p. 677.

tés cyanosées quand M. Demangeon intervint. Il administra 2 gros de scille unis à 1/2 gros de muriate de mercure (calomel) et 1/2 once de sucre, le tout divisé en 18, 24, ou 36 doses, dont le malade prenait au moins 2, au plus 4 par jour, à deux ou trois heures d'intervalle.

« Bientôt, dit l'auteur, tous les émonctoires qui semblaient en quelque sorte s'être fermés s'ouvrent à la fois. Les selles deviennent libres et fréquentes, les urines copieuses et faciles, la transpiration considérable. L'appétit renaît, le ventre paraît souple et diminué de volume. Le foie endurci et peu douloureux à la pression revient insensiblemeut et contre toute attente à peu près à son volume primitif.

Rien de plus manifeste que l'excitation tonique générale produite par ce médicament sur le malade dont il s'agit. L'action du système lymphatique, des absorptions, des exhalations, des sécrétions et surtout de la sécrétion de l'urine, a été très énergiquement surveillée. La vie du malade compromise de la façon la plus grave a été ainsi conservée ».

Demangeon (1) fut le dernier médecin de cette époque, qui, en France, employa le calomel comme diurétique ; depuis il n'en est question dans aucun ouvrage, dansaucun traité, et cette médication après deux siècles de vogue bien justifiée, du reste, tombe chez nous dans un oubli à peu près complet. A l'étranger, au contraire, on lui resta fidèle et le calomel trouva des partisans, tels que : Sprengel (2), Joseph

1. Demangeon, *Recueil per. de la Soc. de méd. de Paris*, 1805, t. XXIV, p. 271.

2. Sprengel, *Inst. med. pharmacologia*, cap. XIII, § 325. Milan, 1807.

Franck (1), Wetzler (2), Sachs (3) et Seymour. Hufland (4) lui préfère, il est vrai « le mercure nitré » auquel il reconnaît une vertu diurétique plus grande, mais sans proscrire toutefois de la thérapeutique le calomel, auquel il conserve une place importante parmi les agents de la diurèse. Mais c'est en Angleterre surtout que nous lui trouvons des adeptes.

Fonssagrives (5) constate son emploi fréquent dans la Grande Bretagne contrastant avec le peu d'enthousiasme qu'il suscite en France, et il reconnaît que le reproche fait aux Anglais de prescrire le calomel à tort et à travers n'est pas tout à fait fondé. Pour lui, la raison de notre mépris est que nous n'envisageons le mercure doux que comme purgatif, alors que nos voisins d'Outre-Manche en font un diurétique puissant qu'ils associent volontiers à la poudre de Dower et à la scille. Graves qui cependant n'était guère partisan de la médication hydrargyrique, publie l'observation d'un malade atteint d'hydropisie cardiaque avec anasarque, chez lequel le traitement mercuriel fut suivi d'une amélioration notable. D'autres observations vinrent corroborer celle de Graves (6). Schroff (7) et Copland (8) prescrivent le

1. Franck Giuseppe, *op. cit.*, vol. II, p. 376.

2. Wetzler, Voir Corradi. *Alcuni ricordi intorno ai mercuriali riguardati come antidropici* (*An. univ. di med.*, vol. 282. Luglio, 1887).

3. Sachs. Voir *Corradi.*

4. Huflaud. *Enchiridion med.* Bologne, 1853, p. 174.

5. Fonssagrives, *Bull. gén. de thérap.*, 1861, p. 481.

6. Graves. *Lec. de clin. méd. trad.* par Jaccoud. Paris, 1863, t. II, p. 415.

7. Schroff, *Lehrbuch. der Pharm.* Wienn., 1868, p. 280.

8. Copland, *A diction. of prat. med.* London, 1866, p. 229.

calomel l'un dans les tuméfactions d'organes glandulaires ayant déterminé de l'hydropisie, l'autre dans les complications inflammatoires du cœur ou du poumon. Ce fut surtout Stokes (1) qui s'attacha à mettre en évidence cette action du calomel dans les affections cardio-rénales. Après avoir formulé les règles et discuté les indications de son emploi, il se plaint que dans les ouvrages de médecine on ne trouve à ce propos que des renseignements très incomplets. A l'appui de sa thèse il cite le cas d'un hydropique qui fit à plusieurs reprises usage du calomel, et qui, à chaque fois, en retira un soulagement considérable.

L'Angleterre elle-même devait bientôt abandonner la médication jadis tant pronée par elle. Nous ne trouvons dans les dernières années qui précèdent la pratique de Jeudranik, mention du calomel que dans la bouche d'Immermann (2) qui le recommande associé à la digitale et de Mac-Kée (3), médecin américain qui en constate les bons effets dans plusieurs cas d'ascite cardiaque et hépatique. Quelques auteurs cependant persistaient à méconnaître les vertus diurétiques des composés mercuriaux et nous lisons dans le livre de Nothnagel (4) publié en 1880 : « La sécrétion de l'urine, de même que celle de la sueur, ne subit de

1. Stokes, *Trait. des mal. du cœur. Trad. p. Senac.* Paris, 1863, t. II, p. 415.

2. Immermann. *Allgemeine Ernahrungstorungen. Ziemsens Handbunch.* B. D. XIII, 2, p. 410.

3. Mac-Kée. *Dict. de méd. de Jaccoud*, t. XXII, Art. *mercure*, p. 392.

4. Nothnagel, *Nouv. élém. de mat. méd. et thérap.* Paris, 1880, p. 146 et suiv.

la part du mercure aucune modification particulière. On parle bien d'une augmentation de la sécrétion urinaire, mais ce fait n'a pas été positivement constaté. »

Il faut arriver jusqu'en 1886 pour retrouver le calomel dans la thérapentique moderne. C'est avec le Dr Jeudrassik (1) que nous allons le voir recouvrer sa vogue primitive et faire une réapparition qui suscitera les nombreuses recherches, les longues expérimentations dont il sortira définitivement consacré. Mais si nous reconnaissons à Jeudrassik l'honneur d'avoir remis en évidence la préparation hydrargyrique, nous ne saurions cependant partager l'avis de M. Lannois. Dans un article qu'il publiait en 1886 (2) nous lisons en effet que « l'action diurétique du calomel est restée jusqu'à présent complètement inconnue et on n'en retrouve aucune mention dans la littérature ».

Pour ce qui est de M. Jeudrassik qui croit avoir découvert l'action diurétique du calomel et qui affirme n'avoir rien trouvé de relatif à cette action dans les ouvrages récemment parus, nous voulons bien croire qu'il ne s'est pas inspiré de la littérature ancienne et que c'est au hasard seul qu'il doit la bonne fortune de sa découverte. Il a raconté dans sa clinique comment il avait été amené à utiliser le sel mercuriel comme agent de diurèse. Il soignait en 1884, avec le concours du professeur Gebhardt d'un malade atteint d'hydropisie cardiaque. Comme il soupçonnait la syphilis, d'accord avec le professeur Wagner, il fit d'abord quelques frictions mercurielles.

1. Jeudrassik. *Das calomel als diuret. Deut. arch. fur Klin. med.* Leipzig 1886, V. 38, p. 399.

2. Lannois, *Bullet. du Lyon med.*, 1886, p. 91.

Celles-ci n'ayant pas été suivies de résultat appréciable, il voulut augmenter l'effet de la médication hydrargyrique en prescrivant le calomel associé au jalap. Quel ne fut pas son étonnement les jours suivants de voir se produire une abondante polyurie, en même temps que disparaissaient les symptômes ascitiques et que le malade ressentait une réelle amélioration !

Jeudrassik étendit le champ de ses expériences et essaya le calomel chez plusieurs malades : souvent il constata chez eux des effets absolument remarquables. Il rapporte, entre autres, une observation dans laquelle celui-ci fit tout à fait merveille. C'était un homme de 43 ans, atteint d'insuffisance mitrale avancée, avec œdème des membres inférieurs, hépatomégalie, congestion pulmonaire, un pouls fréquent et irrégulier. Les urines étaient rares, rouge foncé, et descendaient bientôt, malgré l'administration de la digitale, au chiffre de 500 grammes par jour. A ce moment on associe le calomel au jalap, à la dose de 0,40 centigrammes, à prendre en deux fois dans les 24 heures. Le lendemain déjà les urines montaient à 700 grammes ; mais le jour suivant, après l'ingestion de 4 paquets de 0,20 centigrammes de calomel pris la veille de 3 heures en 3 heures, il se produisait une diurèse abondante se traduisant par 5000 c.c. d'urine pour la journée en même temps que le malade percevait nettement dans la bouche une saveur métallique.

Les troisième et quatrième jours, les urines s'élevaient à 9500, quoique on eût réduit le nombre des paquets à deux. Puis les urines redescendent progressivement au chiffre de 2700 et on remarque que cette diminution de la diurèse coïncide avec celle de l'œdème et de l'ascite. Trois semaines

après, les urines sont retombées à 500 grammes, le ventre est ballonné, les membres gonflés. Jeudrassik ordonne alors le jalap seul pendant deux jours ; cette fois, il ne constate aucune amélioration. Il prescrit alors le calomel, et comme la première fois, le taux des urines se relève, pendant que les œdèmes disparaissent. Maintes fois dans la suite, ce malade ressentit les effets bienfaisants du calomel et il sortit de l'hôpital très amélioré.

Les autres cas de Jeudrassik ne sont pas moins concluants et l'administration du calomel a constamment été suivie d'amélioration, alors même que la polyurie n'était pas encore déterminée. Ainsi que le fait remarquer l'assistant du professeur Wagner, il est bien établi que ce n'est pas au jalap, mais au calomel uniquement, que doit être attribuée la diurèse, l'essai consécutif des deux médicaments ne laissant aucun doute à cet égard.

La pratique de Jeudrassik eût un grand retentissement, non seulement en Autriche, mais dans l'Europe tout entière. De tous côtés surgirent des expérimentateurs dont les recherches et les travaux nombreux corroborèrent les affirmations du médecin Hongrois.

Le professeur B. Stiller (1) traita par le calomel 14 cas d'hydropisie cardiaque, et malgré quelques insuccès, il le considère comme un médicament de premier ordre dans le traitement des maladies de cœur. Il cite le cas d'un homme de 65 ans, qui ressentit les plus grands bienfaits de la préparation mercurielle. En très peu de temps, les urines qui

1. Stiller, *Ueber calomel bei Hergkrankeiten. Wienner med. Woch.*, 1886, n. 28.

avaient été très rares, étaient remontées à deux ou trois litres et l'œdème des jambes avait complètement disparu. Ce malade avait présenté ceci de particulier que chez lui la dérivation se fit par l'intestin ; pendant plusieurs jours, il eût une forte diarrhée et de l'oligurie, qui ne disparût que lorsque le catarrhe intestinal eût cédé à la médication opiacée. Les recherches de cet auteur l'amenèrent à restreindre l'emploi du calomel à certaines maladies, ainsi que nous le dirons plus loin.

Citons aussi les noms de Mendelsohn (1), de Nothnagel (2), ce dernier ayant reconnu au calomel des propriétés qu'il lui avait autrefois contestées ; de Rosenheim (3) qui s'attacha à démontrer que si les autres mercuriaux (*iodure*, *sublimé*, *chlorure ammoniaco-mercuriel*) étaient eux aussi diurétiques, le calomel devait garder la première place en raison de son innocuité relative sur l'appareil gastro-intestinal et de la facilité avec laquelle on pouvait combattre son influence nocive sur la cavité buccale.

Enfin MM. Leyden (4), Gerhardt (5), Fraenkel constatèrent souvent ses bons effets et ne purent que conclure en sa faveur.

1. Mendelsohn, *Deut. med. woch.*, 1886, p. 45. Berlin. *Union méd.* du 25 janvier 1887, p. 133.

2. Nothnagel, Lettre d'Autriche du 5 mai 1887 (*Sem. méd.* 1887, p. 96.

3. Rosenheim, *Zur Kentniss der diuret. Wirkung. der quecksilber praparete. Deut. méd. Woch.* 1887, n. 16, p. 325-354, *sem. med.*, 1887, p. 10.

4. *Societ. de med. Berl.* Séance du 25 mars 1887. *Sem. méd.*, p. 131.

5. id. id.

M. Meyjes (1), à la clinique du professeur Pel, d'Amsterdam, a essayé ce médicament dans 15 cas d'hydropisie cardiaque, et constamment il l'a vu réussir. Telles sont aussi les conclusions de MM. P. Terray (2) et Biro (3) de Buda-Pesth, qui donnèrent du calomel à des cardiaques, à raison de 0,15 à 0,20 centigrammes par jour. Comme leurs devanciers ils ont observé une diurèse souvent énorme, commençant habituellement du deuxième au cinquième jour. D'après Terray la durée de la polyurie varierait de trois à dix jours ; après ce laps de temps la quantité d'urine serait graduellement descendante.

Reprenant les expériences de Rosenhein, M. Bieganski (4) a étudié chez 14 malades l'action des différentes préparations mercurielles. D'après cet auteur, leur premier effet est en général de l'oligurie, et les urines n'augmenteraient que les jours suivants. Comme Rosenheim, il a constaté que tous les sels de mercure sont diurétiques, mais que leur action est surtout évidente dans les hydropisies d'origine cardiaque.

M. Stinzing (5) étendit ses expériences à 27 malades, dont 21 étaient hydropiques et la plupart atteints de maladies de cœur. L'auteur les répartit dans trois catégories.

Dans la première : *Insuffisance cardiaque avec lésions val-*

1. Meyyes, *Deut. med. Woch.*, 1887, n. 35, p. 768.

2. Terray, *Beitrage zur diureti Wirk des calomels* (Analyse de la *Centralblatt. f. kl. med.*, 1887, n. 43.

3. Biro, *Calomel as diur.* (*ibid.* n. 45).

4. Bieganski, *Deut. arch. f. Klin. med.* B. XLIII, 43, 1888, p. 177.

5. Stinzing. *Deut. arch. f. klin. med.*, t. XLIII. (*Bull. gén. de thérap.*, 1888, p. 283.

vulaires, il range 9 cas; chez 6 d'entre eux les résultats sont très favorables, chez 3 l'amélioration est moins prononcée.

Dans une deuxième catégorie : *Insuffisance du cœur sans trouble des valvules*, il compte 7 cas; chez 4 l'amélioration est très évidente, chez un elle est douteuse; 2 autres meurent leurs lésions étant trop avancées.

Dans la troisième : *Insuffisance du cœur avec mal de Bright*, il note une guérison et une mort.

Dans une autre série d'observations portant sur des malades atteints d'hydropisie rénale pure, le résultat fut si peu favorable que M. Stinzing jugea à propos de ne pas continuer ses expériences. Il essaya alors l'influence diurétique du calomel chez des pleurétiques, des péricardiques et sur des personnes bien portantes. Voici à quelles conclusions il arriva :

1° Le calomel est un diurétique beaucoup plus énergique que tous ceux employés.

2° Ses propriétés diurétiques se manifestent faiblement chez l'homme bien portant, mais sont surtout prononcées dans certains cas d'hydropisie. C'est dans l'hydropisie cardiaque que le calomel réussit le mieux, qu'il s'agisse d'un vice des valvules ou du muscle cardiaque. Comme les autres diurétiques il n'a plus d'effet quand l'insuffisance cardiaque est trop prononcée.

3° Les hydropisies d'origine rénale ou hépatique sont réfractaires à l'action du calomel.

Nous ne faisons que citer pour le moment sans chercher à les commenter les conclusions de M. Stiller. Dans un chapitre postérieur nous examinerons quelle part de vérité elles renferment.

En Russie M. W. E. Ignatjew administra le calomel à 48 malades hydropiques, dont 20 étaient cardiaques, 9 emphysémateux, 9 atteints d'affection rénale, 7 de cirrhose hépatique et 3 de pleurésie. Sous l'influence de ce traitement, des malades chez lesquels les autres diurétiques avaient échoué rendaient en 24 heures jusqu'à 4000 c. c. d'urine au lieu de 3 ou 400. Il est vrai que chez les néphritiques, à part un seul cas, le calomel fut sans effet.

En Italie, M. Brugnatelli (1), en Belgique M. P. Snyers (2) apportent aussi leur contingent d'observations et de remarques à l'étude du chlorure mercureux. M. Suyers constate que le premier et même le deuxième jour il se produit une diminution notable dans le taux urinaire et il donne de sages conseils sur la manière d'administrer ce médicament.

En Angleterre, M. Talfourd Jones (3) traite avec succès une cirrhose hépatique par le calomel et confirme par là les travaux de M. Collins (4), de Manchester, son devancier, qui avait obtenu déjà les mêmes résultats.

En Allemagne, M. Schwass (5) enregistre aussi quelques succès dans le traitement mercuriel de l'ascite d'origine hépatique.

1. Ignatyew, *Petersb. med. Woch.*, n. 44.

2. Bruguatelli, *Voir annal. un v. di med.* Corradi, vol. 282. Luglio 1887, p. 38.

3. Suyers, *Ann. soc. med. chir. de Liége*, 1888, XXVII, p. 660 *Bullet. de Therap.*, 1889, p. 189.

4. Talfourd, v. *Sem. méd.*, 1888, p. 384.

5. Collins, v. *med. chron.*, juillet 1886.

6. Schwass, v. *Sem. méd.*, 1888, p. 424.

En France, malgré la leçon clinique de G. Sée (1), le calomel paraît avoir été assez peu employé. Cet auteur nous rapporte quelques cas où il n'avait eu qu'à se louer de ses essais.

Dès cette époque M. de Beurmann, mais surtout M. Troisier recherchèrent l'influence diurétique du calomel dans les maladies de cœur et, comme leurs collègues à l'étranger, ils purent enregistrer à l'actif de la médication mercurielle plusieurs résultats indiscutables. C'est ainsi que dans l'observation de S. Isidore (obs. III) atteint d'ascite considérable avec anasarque et oligurie, nous voyons le calomel produire deux jours après son ingestion une diurèse de 2000 c. c. pour les 24 heures alors que la caféine et la digitale n'avaient amené qu'une amélioration peu appréciable. Le résultat est encore plus évident dans l'observation II, où nous constatons une polyurie de 4 litres coincidant avec une amélioration si considérable, que, quelques jours après, le malade peut quitter l'hôpital. Enfin les observations IV et I ne sont pas moins concluantes, bien que dans l'une le calomel y ait été employé à dose minime et dans l'autre associé à la digitale. La dernière surtout nous fait assister à une vraie résurrection. Voilà un homme atteint de lésions cardiaques manifestes, avec œdème des membres inférieurs, cyanose des extrémités, orthopnée, insuffisance urinaire, etc., etc., voué par conséquent à une terminaison fatale prochaine, et qui, deux jours après l'administration du calomel, voit ses urines s'élever à près de troisl itres, son cœur s'amender, sa dyspnée disparaître, bref tout rentrer dans l'ordre comme par enchan-

1. G. Sée, v. *Sem. méd.*, 1889, p. 26.

tement. On ne contestera pas, certes, l'excellence de ces résultats et on ne peut que partager l'avis de Jules L., le malade en question lorsqu'il nous disait devoir sa guérison au traitement par le calomel.

Le dernier travail dont nous trouvions mention dans la littérature médicale est relatif aux recherches de M. Quinke qui en 1890 signale aussi les bons effets qu'il a obtenus du calomel, mais la partie la plus intéressante de sa communication est la relation d'un phénomène non encore signalé. Sur 7 malades qu'il traita par le calomel, 5 furent pris d'un frisson violent, avec point de côté, suivis eux-mêmes de tous les symptômes d'une pneumonie à son début, symptômes qui, du reste, ne tardèrent pas à disparaître. L'auteur fait remarquer qu'à ce moment l'hôpital où étaient ces malades ne présentait aucun cas de pneumonie.

Après cet exposé sommaire de l'histoire du calomel nous allons passer maintenant à l'étude du mode de production de la diurèse et à l'explication de son mécanisme.

CHAPITRE II

MODE DE PRODUCTION DE LA DIURÈSE. SON MÉCANISME.

Si nous consultons les observations des auteurs et celles que nous relatons à la fin de notre travail, nous sommes frappés de ce fait : c'est que la diurèse ne se produit pas immédiatement après l'administration du calomel, mais 2, 3 jours plus tard et quelquefois davantage. Dans l'observation III, le malade prend 0,60 centigrammes de calomel le 6 février, le 8, les urines qui, quelques jours avant étaient à 600 grammes, montent à 2 litres. Même remarque pour l'observation II où dès le troisième jour les urines ont presque doublé. Dans l'observation VI le retard de la diurèse est encore plus marqué, elle ne se fait régulièrement en effet que vers le neuvième ou dixième jour après l'ingestion du calomel. Pour M. Snyers (1) non-seulement ce retard existerait pendant les deux premiers jours, mais encore il se produirait une diminution de la quantité d'urine excrétée. Nous partageons d'autant plus volontiers cette assertion que nous avons déjà constaté le fait, en particulier dans le cas de Julien L. (Obs. I), qui le lendemain du jour où il est soumis au traitement du calomel, urine 1700 grammes au lieu de 2700 la veille (2).

1. Snyers, *op. cit.*

2. Nous remarquons cette même diminution dans le cas de Joséphine M... (Obs. II). Le 24 février elle prend 0,40 cent. de calomel pendant 4 jours. Le lendemain diminution des urines qui descendent le 27 à 200 grammes pour monter le lendemain 28 à 3 litres.

Si on admet avec M. Lépine que la diurèse est due à l'accroissement du tonus des petits vaisseaux par l'administration du calomel, on trouverait peut-être l'explication du fait précédent dans la dilatation de ces vaisseaux que détermine tout d'abord le mercure dans l'organisme (1).

Un autre fait que nous remarquons, c'est l'accroissement progressif de la diurèse qui arrive généralement à son apogée vers le quatrième ou cinquième jour, mais quelquefois plus tard. Ainsi dans l'observation VI. C'est le quatrième jour après l'institution du traitement au calomel que se manifeste une polyurie de 3000 cc. Le même phénomène se produit pour François G. (Obs. II). Soumis au calomel le 16 novembre, il arrive au maximum de sa diurèse le 20 novembre, jour où il urine près de 4 litres.

Cette diminution de l'excrétion urinaire et son accroissement vers le quatrième ou cinquième jour, coïncident d'une part avec l'élimination de mercure telle que l'ont signalée MM. Brasse et Wirth d'autre part avec une sorte de saturation de l'organisme comme l'a étudié M. Mahnert (2). MM. Brasse et Wirth, ont en effet remarqué que l'élimination du mercure très faible d'abord augmente progressivement jusqu'au quatrième ou cinquième jour, moment à partir duquel elle décroît aussitôt si on supprime le calomel, comme on le fait habituellement. Ce serait à ce moment aussi, selon M. Mahnert, alors que l'élimination du mercure est supérieure à quatre milligrammes, que l'organisme serait saturé. Cette saturation de l'économie, d'après

1. Voir plus loin l'expérience de M. Rosenheim.
2. Mahnert, v. *Bull. med.*, 8 janvier 1890, p. 30.

M. Lépine, se traduirait par une polyurie au maximum, indice certain que la fonction rénale est à son apogée, et, continuer l'usage du calomel serait créer au rein un surcroît de travail. Ainsi se trouverait expliqué le progrès de la polyurie atteignant son maximum au moment où l'organisme est saturé de mercure, où le rein excrète au plus haut point.

Pour la quantité d'urine excrétée, elle est très variable et semble dépendre de plusieurs facteurs, tels que : la constitution individuelle, la nature de la maladie, le degré de l'ascite et des œdèmes. La ponction préalable dans les ascites à gros épanchement prépare admirablement la polyurie, ainsi que nous le verrons plus loin et, si dans certaines hydropisies considérables le calomel a échoué, peut-être pourrait-on incriminer la compression des uretères par le liquide ascitique. Quoiqu'il en soit, le chiffre moyen de la diurèes oscille entre 2 et 4 litres d'urines pour les 24 heures, bien que dans une de nos observations il ait dépassé 6000 cc. Cette élévation se maintient pendant quelque temps et la diurèse finit par redescendre à son chiffre primitif, lorsqu'on a supprimé le calomel. Les auteurs qui se sont occupés d'enregistrer les chiffres de la diurèse mercurielle nous donnent aussi ces moyennes et sont d'accord à reconnaître que dans certains cas ces moyennes sont dépassées de beaucoup, mais ils sont loin de s'entendre sur le mécanisme de cette diurèse.

Les anciens expliquaient les qualités anti-hydropiques du calomel par son action sur les glandes salivaires et J. Lind (1), comme nous l'avons vu plus haut, nous raconte qu'il en a sou-

1. J. Lind, *op. cit.*

vent guéris. « Quoique attaqués depuis longtemps, en excitant une douce salivation au moyen d'un scrupule de pilules mercurielles ». Cette explication, que Van Swieten avait trouvée bonne, satisfit les quelques médecins qui cherchèrent à se rendre compte de l'action des mercuriaux comme antihydropiques; mais la plupart restèrent indifférents à la question, ils constatèrent simplement les bons effets du calomel sans vouloir les interpréter.

Fonssagrives (1), nous donne l'opinion des Anglais dans les lignes suivantes. « En Angleterre on considère le calomel comme ayant une action élective sur toutes les glandes du tube digestif, ou qui y sont annexées, et dont il sollicite l'hypersecrétion. »

Plus tard, M. Hallopeau (2) expérimenta, il est vrai, le mercure chez des syphilitiques au point de vue de son influence sur la sécrétion urinaire; mais comme ses malades n'étaient pas hydropiques, il ne put constater aucune diurèse. Aussi ne fait-il aucune allusion à la question qui nous occupe.

Ce fut Jeudrassik (3), qui après avoir remis en lumière le calomel, chercha le premier à déterminer le mécanisme de son énergie diurétique. Après avoir examiné très exactement le pouls chez des malades, où le sel de mercure avait produit une abondante polyurie, il ne constata pas de variation notable ni dans le rythme ni dans l'ampleur de la pulsation artérielle. Comme on ne peut admettre, dit alors Jeudrassik, que ce médicament agisse en augmentant la force cardiaque,

1. Fonssagrives, *op. cit.*
2. Hallopeau, *Du mercure* (Thèse d'agrégation, Paris, 1878, p. 80.
3. Jeudrassik, *op. cit.*

il est permis de supposer que son action s'exerce sur le sang, dont il augmente le pouvoir osmotique facilitant, ainsi la résorption de l'œdème par une sorte d'« *attraction.* »

A cette hypothèse, M. Rosenheim (1), dans un premier travail, en substitua une autre fondée sur la propriété qu'aurait le mercure de faire rétracter le tissu conjonctif sous-cutané, et la preuve, disait-il, que cette action existe réellement, c'est qu'on retrouve du métal dans la sérosité œdémateuse. M. Furbringer (2) répondit qu'il serait plus simple de reconnaître au mercure la propriété d'accroître la tonicité des vaisseaux, mais qu'il lui semblait préférable de faire jouer au rein le principal rôle, opinion à laquelle se rangèrent également Biegansky (3) et Stinzing (4).

C'est alors que M. Rosenheim (5), voulant vérifier la théorie par l'expérimentation, fit l'expérience suivante sur un rein de chien enlevé rapidement à l'animal et maintenu dans une température convenable : « Par l'artère rénale, dit M. Lépine (6) de Lyon, qui décrit le manuel opératoire, on fait pénétrer sous pression convenable du sang de chien défibriné, additionné de la substance dont on étudie l'action diurétique. Ce sang circule à travers les vaisseaux du rein et sort par la veine rénale, avec une vitesse variable selon l'état de dilatation ou de resserrement des capillaires du rein. Sous l'in-

1. Rosenheim, *op. cit.*
2. Furbringer, v. *Deut. med. woch.*, 1887, p. 357.
3. Biegansky, v. *Deut. arch. Bd.* XLIII, p. 205.
4. Stinzing, id p. 238.
5. Rosenheim, *deuxième mémoire, in Zeitschrift fur kl. med. Bd.* XIV, p, 170.
6. Lépine, v. *Sem. méd.*, de 1889, p. 213.

fluence vivifiante de cette circulation artificielle, il se produit quelques gouttes d'urine qui s'écoulent par l'uretère. Ainsi, grâce à ce dispositif, on est renseigné sur les variations, soit du calibre des vaisseaux du rein, soit de la quantité d'urine secrétée, qui se produisent sous l'influence de tel ou tel médicament.

C'est par cette méthode que M. Rosenheim s'est convaincu que de petites doses de mercure n'augmentent pas la production d'urine et ne modifient pas la circulation rénale. Au contraire, une forte dose de mercure amène une accélération du cours du sang et détermine un écoulement d'urine relativement abondant : au lieu de deux gouttes en cinq minutes on en a 34 dans le même espace de temps ; mais cette diurèse est temporaire ; dix minutes plus tard le rein est épuisé.

Quant à l'écoulement sanguin par la veine rénale, il double de quantité ; mais quelques minutes plus tard, il devient moindre qu'au début de l'expérience. Il se produit donc sous l'influence d'une forte dose de mercure une dilatation des capillaires suivie bientôt d'une contraction.

Ainsi les vaisseaux du rein ne restent pas indifférents à l'action du mercure, mais leur dilatation ne semble pas corrélative du fonctionnement de l'épithélium, car 5 minutes après le début de l'expérience, alors que l'urine coule en quantité 9 fois plus considérable, le débit de la veine rénale est déjà revenu à son taux primitif. Quelques minutes plus tard, il est tombé, au-dessous de la normale, alors que la quantité d'urine ne diminue que lentement. »

Si dans cette expérience nous voyons le mercure avoir une action incontestable sur le rein isolé, il n'en est pas moins certain que cette action est plus prononcée chez l'hydropi-

que que chez l'homme sain ou sur le rein qu'on vient d'enlever à l'animal. Or, comment expliquer cette différence d'action dans deux états physiologiques dissemblables? Telle est la question que se pose M. Lépine et qui lui sert à édifier la théorie suivante. « On ne peut, dit-il, expliquer ce fait que par une action vasculaire. Car il est inadmissible que l'épithélium rénal soit plus excitable chez le cardiaque qu'à l'état sain. Il me paraît beaucoup plus probable que cette action s'exerce sur l'ensemble des petits vaisseaux de l'économie et qu'elle accroît leur *tonus*. »

M. Silva (1) attribue l'action diurétique du calomel à tout un ensemble de phénomènes et sa théorie n'est guère qu'un résumé des hypothèses émises avant lui. Mais parmi toutes les causes qu'il fait entrer en ligne de compte, telles que la production exagérée de glycogène et d'urée dans le foie, l'irritation épithéliale des *tubuli contorti* par le mercure et l'excès d'urée, il en est une à laquelle il fait jouer un rôle prépondérant dans l'augmentation de la diurèse, c'est-à-dire la dilatation des vaisseaux rénaux. Grâce à cette dilatation l'épithélium glomérulaire serait mis en contact avec un afflux de sang plus considérable et l'excrétion rénale en serait d'autant activée.

Quelques physiologistes reprenant les idées de Saikouski (2) ont comme MM. Ch. Richet, Moutard-Martin (3) et plus récemment M. Silva, invoqué la présence du glycogène dans le sang et dans les urines comme cause de la diurèse. Mais s'il est vrai que l'hyperglycémie augmente le

1. Silva, *Centralblatt. f. kl. med.*, 1887, p. 347.
2. Saikowski, *Virch. arch.* Bd XXXVII, p. 349, 1866.
3. Acad. de méd., Séance du 3 juin 1889.

taux des urines, il est évident d'autre part que le mercure donné à dose thérapeutique ne produit pas la glycosurie ni même l'hyperglycémie.

Pour Noël Paton (1) la raison des phénomènes diurétiques serait tout autre : il croit l'avoir trouvée dans le rapport direct qui existe entre l'activité cholalogue du calomel et la formation concomitante des déchets azotés dans l'organisme. Mais à quoi tiendraient cette augmentation de la sécrétion biliaire et cette production exagérée d'urée ? Pour lui ce double fait serait sous la dépendance d'une cause unique ; la destruction des globules rouges par le mercure, autrement dit l'anémie globulaire mercurielle.

Quant à l'augmentation de la diurèse sous l'influence d'une quantité exagérée d'urée dans le sang, elle a été, dit l'auteur, pleinement démontrée par les travaux des physiologistes Adami, Nussbaum et autres.

C'est à cette théorie que ne rallie M. Jones Talfourd (2) ; s'il prétend, en effet, que le calomel ne paraît pas augmenter la sécrétion biliaire chez l'homme sain, il ajoute d'autre part « qu'il en est peut-être autrement en cas de congestion du foie et qu'alors l'urée, se formant en plus grande quantité, agirait comme diurétique. »

Au surplus, cette opinion est encore corroborée par des travaux tout récents communiqués dernièrement par M. Haig (3) à la *Royal médical and chirurgical Society* sur l'hypertension artérielle due à la présence d'acide urique dans le sang.

1. Noel Paton. *Bull. gén. de Thér.*, 1887, t. 112, p. 137.
2. Talfourd Jones, *op. cit.*
3. Haig, v. *Bull. med.*, 1891, p. 1015.

L'énumération de toutes ces hypothèses, et nous n'avons cité que les principales, nous montre quelles divergences séparent les auteurs, quand il s'agit d'expliquer le mécanisme de la diurèse. A notre avis, aucune de ces théories n'est complètement insoutenable ni absolument exacte ; chacune renferme une part de vérité, tant nous semble complexe l'action du mercure sur l'organisme. Cependant nous acceptons volontiers la manière de voir de M. Lépine, qui finit par reconnaître que « le facteur principal de la diurèse est bien l'excitation de l'épithélium rénal ». Cette assertion nous paraît d'autant plus acceptable que la diurèse, ainsi que nous l'avons vu plus haut, est corrélative de l'élimination hydrargyrique comme celle-ci l'est elle-même de l'excitation épithéliale du rein.

On voit par ce qui précède de quel intérêt sera pour nous l'étude de l'élimination du mercure. Cette étude complétée par celle de l'absorption fera l'objet du prochain chapitre.

CHAPITRE III

ABSORPTION ET ÉLIMINATION DU CALOMEL.

Si l'en en croit Buccheim et Œttingen le calomel se transformerait dans l'organisme en albuminate de protoxyde de mercure.

Voit admet qu'une petite partie du calomel ingéré se décompose en bichlorure, sous l'influence des matériaux solides contenus dans le tube digestif, et il fonde son opinion sur ce fait que du calomel mis en contact avec une solution d'albumine, laisse au bout de quelque temps dégager du mercure métallique. D'autre part, Liébig et Rabuteau soutiennent que cette réduction ne peut se faire sans qu'il y ait en même temps production de chlorure mercurique. Quant au chlorure de sodium contenu dans l'estomac, il est, dit Nothangel, en trop petite quantité pour bichlorurer le mercure.

« Quoi qu'il en soit, continue cet auteur, il est certain que malgré son insolubilité dans l'eau et les acides dilués, le calomel est en partie transformé dans le tube digestif en un produit soluble et absorbable qu'on peut retrouver dans le sang, même quelques jours après son ingestion et avec des doses minimes de 5 milligrammes à 1 centigramme de calomel, par exemple ».

D'après Voit, voici comment s'opérerait cette réaction :

Le bichlorure de mercure, produit final de la transforma-

tion du calomel se trouvant en présence de matières albumineuses, se combine à l'albumine pour former un albuminate insoluble. Sous cette forme, il ne saurait être absorbé, mais en présence d'un excès d'albumine ou de chlorure de sodium, il acquiert bientôt cette propriété, le composé albumino-mercuriel étant devenu soluble. C'est ainsi que si on traite par le bichlorure de mercure une solution alcaline d'albumine additionné préalablement de chlorure de sodium, il ne se produit pas de précipité.

D'après une théorie émise par M. Merget (1), professeur à la *Faculté de Bordeaux*, et soutenue par MM. Landerer, Hasset, Eberhard, Blomberg, Rabuteau, etc., le calomel introduit dans l'organisme formerait d'abord du bichlorure, qui lui-même se transformerait en albuminate de mercure et de sodium soluble. Mais dès que les mercuriaux pénètrent dans le sang, ils seraient immédiatement précipités par l'hémoglobine et le mercure se trouverait dans le sang à l'état métallique très divisé. Ce qui semblerait donner raison à cette théorie, c'est que si on recueille le sang et qu'on le laisse déposer on trouvera le mercure dans le dépôt en très fines gouttelettes tandis que dans le liquide surnageant les procédés les plus sensibles ne permettront pas de découvrir la moindre trace de mercure.

En 1882, M. Blarez (2) de Bordeaux, après avoir constaté des faits contredisants de précédents travaux sur la matière soutient que les solutions à 1, 2 et 3 pour 1000 de chlorure

1. Balzer et Klumpke, *Revue de médecine,* 1888, p. 311 et suivantes.

2. Blarez, thèses de Bordeaux, 1882.

de sodium n'exercent pas plus d'action sur le calomel que l'eau distillée agissant dans les mêmes conditions. Voici maintenant les conclusions qu'il formule à ce sujet; lorsqu'on administre à l'intérieur une préparation mercurielle quelconque, il se forme toujours dans le tube digestif :

1° Du mercure libre dans un état de division extrême pouvant être directement absorbé et passer dans le sang.

2° Des parties non assimilables et rejetées par les fèces.

3° Des composés mercuriels solubles et insolubles lesquels suivant la nature des substances contenues dans l'estomac fournissent un sel simple ou double.

Le sel est-il double, il reste sans action sur l'hémoglobine, à l'état de solution dans le plasma, il circule dans tout l'organisme et produit comme tel une action médicamenteuse très rapide. Le sel est-il simple, au contraire, il se combine à l'hémoglobine, détruisant ainsi un nombre plus ou moins considérable de globules dont les résidus peuvent à leur tour réduire une certaine quantité de mercure. Ce métal mis ainsi en liberté pourra de nouveau agir sur l'organisme en se solubilisant dans un dissolvant approprié. De cette façon, on pourrait expliquer, d'une part, l'action prolongée du calomel, et de l'autre la persistance du mercure dans l'organisme.

D'après M. Talfourd Jones, l'absorption instestinale du calomel dépendrait jusqu'à un certain point de la circulation portale et il a remarqué que lorsque celle-ci est gênée, l'action diurétique n'apparaît souvent que plusieurs jours après ; et dans ce cas, la diurèse produite s'accompagne toujours d'une augmentation solide dans la masse urinaire.

Quelques auteurs ont recherché la durée de séjour du

mercure dans l'organisme, mais ils sont arrivés à des chiffres assez dissemblables, dont quelques-uns nous paraissent même tant soit peu fantaisistes.

En 1886, M. Balzer (1), ayant essayé le traitement de la syphilis par le calomel en injections sous-cutanées, a remarqué que 2 heures après les injections, on trouve des traces de ce sel dans les urines, et qu'on en rencontre encore deux ou trois ans après la cessation de toute injection. M. Ed. Welander (2), de Stockolm fit à la même époque des recherches extrêmement précises sur l'élimination du mercure, puisqu'il arrive à déceler la présence de ce métal dans une solution de sublimé au dix-millionième. La plus grande partie du mercure introduit dans l'économie, nous dit cet auteur, s'élimine par l'urine et, contrairement à l'opinion admise, la salive ne joue qu'un rôle très accessoire dans cette élimination.

D'autre part, les fèces en laissent également passer une quantité notable, bien que ce ne soit pas là la voie principale, comme le professait Schuster. L'élimination du mercure s'opère d'une façon continue et non périodique, comme on l'a cru. La quantité éliminée est en proportion ascendante pendant la marche du traitement et diminue peu de temps après qu'on en a cessé l'administration.

Paschkis et Vajda avaient prétendu que le mercure peut rester dans le corps pendant plusieurs années, jusqu'à 12 ou 13 ans. Welander n'en a jamais retrouvé au delà d'un an, sauf dans de très rares exceptions ; la période moyenne est

1. Balzer, v. *Sem. méd.* de 1886.

2. Welander, Nord, *med. Arch.*, 1886, XVIII, v. *Sem. méd.*, 1886.

de 6 mois, dit cet auteur, qui l'a retrouvé à l'état de solution dans le sang, le pus et le liquide ascétique.

Enfin d'après les recherches de M. Mahnert (1), le mercure serait éliminé sous forme d'oxyalbuminalle.

Il ne sera peut-être pas inutile d'indiquer ici un procédé rapide autant que précis pour la recherche du mercure dans les urines. Ce procédé, dû à M. Brugnatelli, permet de déceler le mercure dans des urines qui n'en contiennent que 1/10 de milligramme par litre.

Voici en quoi il consiste : acidifier le liquide analysé avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique ; ajouter de la poudre de cuivre ou du cuivre en fil bien décapé et réduit au rouge ; chauffer au bain-marie à la température de 50 à 60 degrés pendant 5 minutes, agiter, laver le cuivre ; le placer dans une capsule, et à côté de celui-ci déposer un fragment de porcelaine portant une goutte d'une solution de chlorure d'or au 1/100 ; recouvrir le tout et chauffer au bain-marie.

Le mercure déposé sur le cuivre se volatilise et réduit le chlorure d'or.

1. Mahnert, *op. cit.*

CHAPITRE IV

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DU CALOMEL.

On a pu voir dans les pages précédentes qu'il existe une différence entre l'organisme sain et l'organisme malade si l'on considère la façon dont l'un et l'autre se comportent à l'égard de la médication mercurielle. Cette différence se retrouve encore dans les divers états pathologiques justifiables du traitement par le calomel et tel individu atteint de lésion rénale ne retirera aucun bénéfice de l'emploi du calomel, qui serait notablement soulagé dans une affection cardiaque.

Les anciens avaient parfaitement remarqué les effets bienfaisants du mercure dans les hydropisies. « *Omnes humores solvèt* » disait Van Swieten (1); mais la pathogénie des phénomènes ascitiques leur était peu connue, et ils ne se souciaient pas de chercher à quelles autres maladies on pouvait étendre l'application de ce médicament.

Ce n'est guère qu'au commencement de ce siècle que les auteurs font des recherches sur les maladies où peut réussir la propriété diurétique du calomel, recherches que Stokes (2) a bien résumées dans les lignes suivantes.

« Nous ne voulons pas dire qu'on obtienne ainsi la guérison de la dilatation du cœur, mais l'expérience de bien des

1. Van Swieten, *op. cit.*
2. Stokes, *op. cit.*

années nous a convaincu qu'à l'aide de ce médicament, on peut retarder ses progrès, faire disparaître les irrégularités du cœur, qui contribuent à sa production et surtout prolonger la vie du malade, en le débarrassant maintes et maintes fois de l'hydropisie et des congestions pulmonaires et hépatiques, alors même que ces accidents sont arrivés au point de faire prévoir une mort prochaine ».

Mais nous ne trouvons de conclusions franchement formulées que dans les écrits de Jeudrassik et de ceux qui ont employé le calomel après lui. M. Huet (1) a bien mis en relief les résultats obtenus par ces derniers dans les hydropisies d'origine purement cardiaque. Ces affections ne sont cependant pas les seules à être améliorées par le calomel et nous allons faire un exposé rapide des manifestations morbides où le calomel nous montre son intervention bienfaisante.

M. Rosenheim (2) a essayé le calomel chez 8 malades atteints d'hydropisie brightique, et il a obtenu des résultats assez satisfaisants. Chez un surtout l'action diurétique du médicament fut remarquable.

M. Leyden (3), dans trois cas de cirrhose hépatique, où il prescrivit le calomel, put constater une amélioration considérable dans l'un moindre chez le second, peu appréciable il est vrai, chez le troisième. Fraenkel (4) prétend avoir obtenu de bons effets en administrant le calomel à des malades porteurs de petits reins contractés. M. Stinzing (5)

1. Huet, *op. cit.*
2. Rosenheim, *op. cit.*
3. Leyden, *op. cit.*
4. Fraenkel, *op.cit.*
5. Stinzing, *op. cit.*

l'essaya chez plusieurs malades atteints d'hydropisie rénale, hépatique et cardiaque. A la suite de résultats favorables, il conclut que le calomel est le diurétique dont l'action est le plus efficace. Sur 4 hydropisies hépatiques, M. Meyjes (1) obtint deux améliorations notables et une troisième un peu moins certaine.

M. Talfourd Jones (2), a relaté une observation de cirrhose hépatique, traitée avec succès par le calomel, et il a remarqué que c'est dans le cas d'hépatite interstitielle avec péri-hépatique que le mercure réussit le mieux.

M. Schwass (3) n'est pas moins affirmatif sur les effets remarquables de la médication mercurielle. D'après lui, elle réussit non seulement dans les dyscrasies d'origine cardiaque et néphritique, mais aussi dans l'ascite de la cirrhose. Il cite dans le service de *Senator*, l'observation d'un homme de 45 ans, auquel on fit plusieurs ponctions pour de l'ascite et de la pleurésie droite et dont l'état fut si amélioré par le calomel qu'il put quitter l'hôpital peu de temps après. Au dire de M. Schwass, ce médicament persiste à se montrer efficace, malgré les complications qui peuvent surgir, telles que néphrite, lésions cardiaques, péritonite tuberculeuse.

Cette efficacité est très manifeste dans notre observation II, où à la suite du traitement, on voit disparaître successivement le bruit de galop, l'anasarque et les symptômes dyspnéiques, alors que les urines montent à deux mille grammes ; très manifeste aussi dans notre cas d'insuffisance tri-

1. Meyges, *op. cit.*
2. Talfourd, *op. cit.*
3. Schwass, *op. cit.*

cuspide (Obs. II) avec œdème considérable, gêne de la respiration. Enfin dans l'observation IV, si notre malade ne put échapper aux progrès de sa maladie, elle n'en fut pas moins très soulagée par le calomel quoique employé à petite dose.

Il faut cependant reconnaître qu'il est des cas où l'action du calomel se trouve annihilée, et pour que celui-ci atteigne la plénitude de ses effets, il est nécessaire que la maladie ne soit pas trop avancée.

C'est ainsi que dans les ascites à gros épanchement, comme on peut le constater dans une de nos observations, il est fréquent de voir le mercure rester impuissant. Une ponction préalable rend alors de grands services, ce qui ressort clairement de l'observation III où 36 heures après l'administration du calomel le taux urinaire n'avait fait que diminuer. Ce ne fut que le qnatrième jour alors qu'on eût retiré 12 litres de liquide hydropique que dans les 24 heures les urines s'élevèrent brusquement de 200 à 3000 grammes. C'est peut-être aussi la raison pour laquelle un malade traité par M. Troisier ne retira aucun bénéfice de la médication mercurielle. Ce malade, Ed. R..., était atteint de cirrhose atrophique se manifestant par foie rétracté, circulation collatérale, léger ictère et une ascite considérable ; au moment où le calomel lui fut donné, le malade avait plusieurs litres de liquide hydropique dans le péritoine et la quantité des urines ne fut aucunement modifiée.

Nous avons donné plus haut l'explication de ces faits qui ont peut-être leur raison d'être dans une entrave à la diurèse due à la compression des uretères par le liquide de l'ascite.

Nous croyons avoir suffisamment démontré et par les asser-

tions des auteurs et par les quelques observations qui sont consignées dans notre thèse quel profit on peut retirer de l'action diurétique du calomel. Non seulement on devra penser au calomel dans les affections cardiaques pures, mais aussi dans celles qui relèvent d'une lésion hépatique ou rénale. Sans doute, les maladies de ce dernier groupe offriront une résistance plus grande à la médication hydrargyrique, mais il n'en est pas moins certain qu'elles en sont tributaires, et que souvent, alors que tout autre médicament avait échoué, le calomel pourra donner des résultats aussi profitables qu'inattendus.

Il faut reconnaître néanmoins que dans les affections cardiaques ou autres où la lésion organiqne est depuis longtemps constituée, le calomel reste sans effet. Tel encore un cas de M. Troisier où le malade, ancien rhumatisant, et atteint d'insuffisance mitrale manifeste remontant à quelques années, ne retira aucun profit du calomel. L'ascite qui était considérable ne fut pas diminuée et il n'y eut qu'une diurèse insignifiante. Stokes avait du reste reconnu cela bien longtemps avant.

CHAPITRE V

EMPLOI DU CALOMEL. SES INCONVÉNIENTS.

La dose de calomel que nous voyons le plus habituellement administrer tant par les auteurs que dans nos observations est celle de 0,40 à 0,60 centigrammes à prendre en trois paquets le matin, à midi et le soir. Cependant on peut l'employer efficacement à doses beaucoup moins élevées. Dans l'observation IV, il est prescrit à la dose de cinq centigrammes par jour. Son administration n'en fut pas moins suivie d'une abondante diurèse. Dans ce cas particulier la malade était atteinte d'hydropisie cardiaque. Ringer a également employé le calomel à petites doses, mais il reconnaît que dans les ascites cirrhotiques, il faut prescrire ce sel en quantité plus considérable.

De tous les adjuvants et correctifs qu'on a proposé d'associer au calomel, les meilleurs sont sans contredit la digitale, la caféine et les opiacés. Ces diverses préparations seront prescrites ou directement associées au sel mercurique ou alternativement avec lui dans les cas où on voudra, soit activer le muscle cardiaque, soit combattre le flux diarrhéique provoqué quelquefois par la médication mercurielle.

L'adjonction de la digitale paraît en particulier avoir donné de bons résultats. M. Schwass rapporte deux faits où cette association a pleinement réussi, alors qu'aucun de ces médicaments solé n'avait pu produire d'amélioration. Nous-même

avons vu plusieurs fois l'union de la digitale et du calomel déterminer un soulagement notable du malade en même temps qu'une polyurie abondante. Dans notre observation V par exemple où la digitale est donnée tous les trois jours à la dose de 0,50 centigrammes et le calomel tous les jours à celle de 0,15 centigrammes, on voit survenir une belle diurèse, accompagnée de la diminution de l'œdème et de la disparition de l'albumine dans les urines. Même association et même efficacité dans l'observation IV où on administre 0,20 centigrammes de poudre de digitale. Enfin dans le cas de L. Julien (Obs. I), à plusieurs reprises la digitale est prescrite à la dose de 0,15 centigrammes alternativement avec le calomel et chaque fois il se produit une amélioration très notable.

D'après M. Schwass (1) cette association de la digitale aurait encore l'avantage de donner à l'organisme une tolérance plus grande pour le calomel qui peut être ainsi continué plusieurs jours sans salivation ni catarrhe intestinal. La proportion qu'il recommande est de 0,05 centigrammes de digitale pour 0,10 de calomel à prendre toutes les 3 heures, jusqu'à l'arrivée de la diurèse qui, en général, ne se fait pas attendre, et qui se maintient encore quelques jours après la cessation du traitement.

La durée du traitement mercuriel doit varier avec la tolérance des malades et la nature de la maladie. Chez quelques-uns le mercure ne détermine jamais ni salivation, ni catarrhe intestinal ; d'autres au contraire sont d'une sensibilité remarquable à l'égard de ce métal. Pour nous, ces différences tien-

1. Schwass, *op. cit.*

nent en grande partie à l'état du rein. Quand celui-ci est sain, l'élimination se fait sans peine et cet organe suffit pleinement à débarrasser l'organisme du calomel en excès. Nous avons vu que d'après MM. Brasse et Wirth cette élimination par le sein ne saurait dépasser 4 mill. dans les 24 heures.

Si au contraire le rein est malade, il fonctionne mal, il devient insuffisant et ne peut éliminer une quantité assez grande de mercure ; c'est alors aux glandes salivaires et à l'intestin qu'incombe ce travail, d'où s'ensuivent la salivation et la diarrhée mercurielles. Toutefois ces inconvénients sont de peu d'importance et il est habituellement facile de les enrayer. Au ptyalisme on opposera le chlorate de potasse en gargarisme et à l'intérieur, et on imposera au malade une antisepsie buccale sévère ; quant aux coliques et à la diarrhée on en viendra facilement à bout au moyen de quelques centigrammes d'opium, ainsi que l'ont conseillé depuis longtemps les Anglais.

Après cette petite digression sur les inconvénients du mercure et les moyens à leur opposer, revenons à notre question de la durée du traitement par le calomel.

D'après Ignatjew la durée moyenne serait de deux à quatre jours ; nous croyons cette limite un peu restreinte et nous pensons que dans beaucoup de cas au moins on peut continuer l'administration du chlorure mercureux 5, 6 jours, et même davantage. Nous avons observé des malades chez lesquels celui-ci pouvait être supporté pendant une semaine et plus sans aucun inconvénient. Mais en règle générale on reconnaîtra qu'il faut supprimer le mercure aux deux signes suivants :

1° L'apparition de l'albumine dans les urines ; 2° La dimi-

nution du taux urinaire. Ces deux phénomènes sont les symptômes à peu près certains d'une élimination rénale insuffisante et témoignent de la congestion et de l'altération des reins, dues au surcroît de travail imposé à ces organes. Continuer l'emploi du calomel serait exposer le malade aux dangers de l'accumulation hydrargyrique et à la possibilité d'accidents toxiques redoutables.

A quelques-uns de ces accidents M. Binet (1) a cherché une explication au moyen d'une théorie fondée sur des expériences qu'il a tout dernièrement communiquées à la société de Physique et d'Histoire Naturelle de Genève. On sait que l'empoisonnement aigu par le mercure produit entre autres lésions une inscrustation des reins par les sels calcaires. Dans les cas de mort rapide le parenchyme rénal est hyperhémié ; les tubuli sont simplement opacifiés et troubles au lieu d'être incrustés de blocs calcaires comme cela arrive dans les cas de survie au delà du troisième jour.

Pour élucider cette question M. Binet a étudié dans l'urine de 6 lapins intoxiqués par le mercure l'élimination de la chaux et de l'acide phosphorique, et il a constaté que presque toujours cette élimination subissait une diminution notable. Mais, dit ce physiologiste, il ne faudrait pas croire que cette diminution des sels calcaires tient à leur accumulation dans les reins ; la calcification rénale, au contraire, quoique constante, n'est considérable dans aucun cas et démontre clairement le peu d'importance des sels calcaires retenus par les urines. L'incrustation calcaire, d'après cet auteur, n'aurait donc pas l''importance que lui ont attribuée M. Brasse, Wirth et Saikowski. Mais telles ne sont pas les conclusions

1. Binet, *Bullet. med.*, 21 novembre 1891.

de MM. Bouchard, Cornil et Prévost, et Senger. D'après ce dernier, la présence de la chaux dans ces reins ne serait pas due à la fixation dans ces organes des éléments calcaires normaux de l'urine mais à la mise en liberté dans le sang d'un acide, l'acide lactique. Cet acide diminuerait en partie le carbonate de chaux des os qui sous cette forme serait éliminé par le rein. Si d'autre part l'épithélium rénal était suffisamment altéré, la diurèse ne pourrait avoir lieu et la chaux s'accumulerait dans les tubuli.

Peut-être pourrions-nous expliquer cette divergence de théorie par ce fait que l'infiltration calcaire n'est pas toujours visible à l'œil nu, et que comme telle elle aurait échappé à l'examen de M. Binet. Dernièrement M. Virchow (1) a étudié à la loupe et avec le plus grand soin une coupe de rein qui lui parut normale, et cependant il trouve à l'examen microscopique les canalicules, mais surtout les tubes contournés de la substance corticale, littéralement bourrés de concrétions calcaires.

Nous voici arrivé au terme de notre travail. Malgré les divergences d'opinion de quelques auteurs à l'égard de la médication hydrargyrique, nous croyons avoir assez démontré tout le parti qu'on peut retirer de l'emploi du calomel et notre dernière phrase, si on le permet, sera celle qui termine la leçon de M. Germain Sée mentionnée plus haut.

« Il était donc injuste de laisser dans l'oubli l'action diurétique du calomel. Et je crois avoir fait œuvre utile en vous rappelant les données anciennes et les tentatives récentes de ce médicament dans le domaine de la thérapeutique cardiaque. »

1. Wirchow, *Arch. Bd.*, XXXVII, p. 348, 1888.

OBSERVATION I

(*Recueillie par M. Louis de Saint-Germain et résumée.*)
Bronchite chronique et emphysème pulmonaire. Insuffisance tricuspidienne.

Le nommé Julien L..., âgé de 34 ans, entre le 16 février 1889, à l'hôpital de la Pitié, salle M, n° 22 (Service de M. Troisier).

Bons antécédents héréditaires.

A... P..., variole à 10 ans; fièvres intermittentes à 12 ans. Depuis 1875, époque de son service militaire, bronchite revenant tous les hivers.

Après trois entrées à l'hôpital, dont la dernière remonte au 19 janvier 1889, il se présente à la visite du 16 février, toujours pour cette même bronchite.

A ce moment, dyspnée intense, lèvres cyanosées, œdème des jambes, urines rares et foncées. Aux poumons, conservation de la sonorité, mais diminution du murmure vésiculaire presque complètement masqué par des râles ronflants et sibilants dans toute la hauteur de la poitrine. Légère hypertrophie cardiaque avec souffle tricuspidien accompagné du gonflement des jugulaires.

Cet état va en progressant jusqu'au 1er mars, jour où on administre au malade 0,15 centigrammes de poudre de digitale. Le lendemain les urines montent à 2.700 grammes ; on supprime la digitale qu'on remplace par 0,60 de calomel par 24 heures.

Le 3 mars. — Les urines sont redescendues à 1700. Cependant une légère amélioration se manifeste du côté des symptômes dyspnéiques.

Le 4. — La diurèse dépasse 2.500 gr., les troubles cardiaques sont amendés et l'œdème notablement diminué.

Le 5. — Suppression du calomel. La diurèse atteint 6.500 gr.

L'œdème a presque complètement disparu ainsi que le souffle curdiaque. Descente progressive de la polyurie qui le 11 mars n'est plus que d'un litre. Le malade revient à la santé et part le 20 avril en convalescence à Vincennes.

Le 4 mai. — Nouveau retour dans les salles de la Pitié. A la suite d'un refroidissement le malade présente les mêmes symptômes morbides qu'avant son départ. On lui administre 0,60 de calomel pendant 4 jours. Le troisième jour, la polyurie se manifeste en même temps que s'atténuent l'œdème, l'orthopnée et le souffle cardiaque. Le 12 on prescrit 0,15 de poudre de digitale sous l'influence de ce médicament, la diurèse un peu diminuée reprend sa courbe ascensionnelle pour atteindre le 14 mai 2400. A ce moment on supprime la digitale et quatre jours plus tard le malade se considérant comme guéri quitte l'hôpital.

Le 5 octobre 1889. — Il revient de nouveau dans le service de M. Troisier, avec les mêmes accidents, œdème, cyanose, dyspnée; un peu d'ascite, urines rares.

Traitement. — Régime lacté 0,25 de calomel pendant trois jours.

Le 7. — Les urines sont à 850 gr. fortement chargées. Atténuation légère des symptômes dyspnéiques qui finissent par disparaître les jours suivants. L'œdème s'amende de jour en jour.

Les urines s'élèvent progressivement et sont de 2700 le 11 octobre. La digitale prescrite depuis la veille est continuée jusqu'au 21.

Du 11 octobre au 14. — Nouvelle baisse du taux urinaire malgré l'administration de la digitale. Ce jour-là les urines sont à 1750 grammes. On associe à la digitale 0,60 centigrammes de calomel.

Le 16. — Il se produit une vraie crise urinaire, la polyurie atteint le chiffre de 4 litres, qui malgré la suppression du calomel le 17 octobre monte le lendemain à 6 litres. L'amélioration se manifeste de nouveau avec la disparition des divers accidents asystoliques.

Dans cette observation, on pourrait à première vue mettre la diurèse entièrement sur le compte de la digitale. C'est en effet ce médicament, qui, le premier en date administré, détermine la polyurie. Mais nous ferons remarquer que la première fois qu'elle est prescrite la digitale n'est employée qu'un jour seulement. Son action est du reste temporaire, puisqu'après avoir produit une diurèse de 2700 on voit dès le lendemain de sa suppression les urines descendre à 1700. Les jours suivants la digitale fut remplacée par le calomel et quatre jours après l'emploi de ce sel nous obtenions une polyurie de plus de 6 litres.

OBSERVATION II

(*Recueillie par M. Louis de Saint-Germain et résumée*).

Affection mitrale. Asystolie.

Le nommé François G..., âgé de 56 ans, entre le 16 novembre 1889 à l'hôpital de la Pitié (Service de M. Troisier).

Antécédents héréditaires. — Père mort hémiplégique à 63 ans.

Antécédents personnels. — Aucune maladie avant l'âge de 26 ans, époque à laquelle il a une angine couenneuse. Il y a deux ans affection pulmonaire avec début brusque au milieu d'une santé florissante, sans point de côté, mais avec accès d'oppression violente. Application d'un vésicatoire. Un mois après le malade se considère comme guéri.

Cependant depuis cette époque il est pris par moments d'accès d'oppression.

Etat actuel. — Dyspnée, palpitations, crampes dans les mollets, remontant à six mois. Mais depuis trois semaines, œdème

des jambes, ascite considérable. Oppression très grande, angoisse précordiale.

Aux poumons, quelques sibilances et quelques râles muqueux aux deux bases.

L'auscultation du cœur décèle des battements sourds et irréguliers.

Urines peu abondantes, non albumineuses.

Traitement au calomel à la dose de 60 centigrammes à prendre en trois fois dans les 24 heures.

Le lendemain les urines sont à 700 pour arriver le 19 à 1200, le 20 à 1500.

Diminution de l'œdème et de la dyspnée. L'ascite paraît peu modifiée.

Le 19. — Suppression du calomel, qu'on remplace par 0,20 centigrammes de poudre de digitale.

Les urines continuent à être claires et abondantes ; le malade respire librement et quitte quelques jours après l'hôpital dans un état satisfaisant.

OBSERVATION III

(Recueillie par M. L. de Saint-Germain et résumée).
Maladie de Bright.

Le nommé Isidore S..., âgé de 44 ans, entre le 22 décembre 1888, salle M.., lit n° 32, à l'hôpital de la Pitié (service de M. Troisier).

Antécédents héréditaires. — Nuls.

Antécédents personnels. — Fièvre cérébrale à 13 ans ; aucune maladie aiguë depuis. A 18 ans, syphilis se manifestant par un chancre qui dure trois mois, suivi lui-même d'accidents secondaires, plaques éruptives, etc.

Il y a trois ans et demi, à la suite d'un refroidissement, douleurs dans les lombes, dans la région épisgastrique et au niveau

du foie, dyspnée, dégoût des aliments, troubles digestifs, albumine. A cette époque le malade est soigné par M. Cornil qui constate très nettement une hypertrophie notable du foie. Sorti deux mois après de l'hôpital, il garde pendant longtemps un point douloureux dans la région hépatique, étouffements fréquents, toux pendant l'hiver, affaiblissement de la vue, amaigrissement, pâleur progressive.

Il y a trois semaines, œdème des jambes, augmentation de la toux et de la dyspnée. Actuellement (le 22 décembre), le malade est très pâle, bouffi ; le scrotum et la verge sont envahis par l'œdème.

Au cœur battements réguliers. La pointe bat dans le sixième espace intercostal et en dehors du mamelon. Bruit de galop très net. Pouls régulier assez fort.

Poumons. — Râles sibilants à la partie supérieure, des deux côtés. Râles fins aux deux bases, surtout à droite avec submatité.

Foie douloureux, débordant les fausses côtes à un travers de doigt. Pas de fièvre.

Les jours suivants, l'état dyspnéique augmente. Les urines rares fortement albumineuses tombent au chiffre de 500 gr. Anasarque généralisée, ascite avec empâtement dur. Administration de 0,50 centigrammes de caféine qui détermine une certaine amélioration.

Le 10 janvier. — Le malade retombe ; la dyspnée a reparu de nouveau, surtout le soir et la nuit. Face infiltrée, lèvres cyanosées, anasarque, céphalalgie intense. Urines rares à peine 600 gr. L'état s'aggrave de jour en jour ; l'œdème et l'ascite augmentent, et malgré l'administration de 0,05 centigrammes de digitale en macération, le taux urinaire reste bas ; les battements cardiaques sont diminués et le malade s'affaiblit de plus en plus. Persistance du bruit de galop.

Le 6 février. — On lui fait prendre 0,60 centigrammes de calomel. Le malade dort d'un sommeil agité, troublé par des rêves ; il urine dans son lit. Le lendemain le bruit de galop a disparu, les urines ont augmenté légèrement et ne contiennent pas d'albumine.

Le 8 février. — Il se produit une polyurie relativement abondante ; les urines s'élèvent à 2000 c. c. L'anasarque disparaît progressivement, les symptômes dyspnéiques s'amendent ; le foie est moins douloureux. On supprime le calomel.

Le 16 février. — L'albumine reparaît dans les urines qui ont repris leur marche progressivement descendante. L'œdème se montre de nouveau aux membres inférieurs, et le ventre est distendu par une grande quantité de liquide ascitique. Le malade se cachectise de plus en plus et meurt quelques jours après.

A l'autopsie, on trouve les reins atrophiés, rouges, granuleux, rétractés, mais sans adhérence de la capsule. Cœur très hypertrophié. La paroi du ventricule gauche atteint 0,05 centimètres d'épaisseur, celle du ventricule droit un bon centimètre. Rien aux valvules. Foie un peu congestionné. Poumons légèrement hyperhémiés et comprimés par le diaphragme. Liquide ascitique citrin abondant, 7 à 8 litres environ.

Quoique dans ce cas le dénouement ait été fatal, l'intervention heureuse du calomel n'en est pas moins évidente, et si le malade meurt quelque temps après le traitement par la médication hydrargyrique, il n'en a pas moins retiré un grand soulagement. Nous appellerons surtout l'attention sur la rapidité avec laquelle se sont amendés les accidents cardiaques ; cette amélioration est également manifeste à plusieurs reprises dans l'observation I.

OBSERVATION IV (personnelle).
(Résumée)

Bronchite chronique. Insuffisance mitrale.

La nommée Marie G..., âgée de 34 ans, maraîchère, entre le 18 octobre 1889, salle G., à l'hôpital de la Pitié, service de M. Troisier.

Antécédents héréditaires. — Père mort d'une fluxion de poitrine.

Antécédents personnels. — Fièvre typhoïde à 12 ans dont la convalescence est longue. A 16 ans, bronchite avec quintes de toux et expectoration très abondante. Depuis elle tousse tous les hivers.

Elle a eu deux enfants, dont un il y a 8 mois. Depuis ses dernières couches, palpitations, essoufflement, accès dyspnéiques.

Douleurs dans la région hépatique.

Actuellement légère hypertrophie du foie, ascite assez considérable, avec circulation collatérale.

Aux poumons, conjection des deux bases. Quelques sibilances. Sonorité normale en haut et en avant.

Le cœur semble un peu hypertrophié ; souffle au premier temps, à la pointe.

Urines rares, sédimenteuses, 500 grammes environ. Traitement : 0,05 centigrammes de calomel.

Dès le lendemain il se produit une certaine amélioration, surtout du côté des accidents dyspnéiques.

Le 19. — Les urines sont à 600 grammes. L'oppression et la gêne respiratoire ont notablement diminué.

Le 25 octobre. — Urines 1300 grammes ; la malade se sent beaucoup mieux ; l'ascite semble un peu moins considérable. Suppression du calomel.

Dans les premiers jours de novembre l'état de la malade s'aggrave, le taux urinaire a baissé énormément. Augmentation de l'ascite.

Le 25. — Ponction de 6 litres d'un liquide citrin, clair, non albumineux. Administration de 0,05 centigrammes de calomel. Les urines sont à peine de 250 grammes.

27. — La malade se sent très soulagée. L'œdème, survenu aux membres inférieurs les jours précédents, semble avoir diminué. Les urines sont à 400 et donnent trois jours après une quantité de 700 grammes. On supprime alors le calomel.

Mais cette amélioration n'est que momentanée, le liquide hydropique se reforme en grande quantité. L'œdème augmente. La malade se cachectise de plus en plus et meurt le 18 décembre après une nouvelle ponction le 12 décembre et une nouvelle administration du calomel.

L'autopsie confirme le diagnostic de lésion mitrale avec emphysème pulmonaire.

OBSERVATION V

Obs. de la thèse de M. Huet. Résumée.

M. L..., âgé de 34 ans, vient le 7 mai 1889 à la consultation pour palpitations avec essoufflement remontant à 18 mois. Il a eu plusieurs bronchites successives.

Actuellement, souffle systolique à la pointe : œdème des membres inférieurs, urines fortement albumineuses. Foie débordant de quatre travers de doigt les fausses côtes. Rien aux poumons. Administration de 0,50 centigrammes de digitale tous les trois jours et chaque matin de 0,15 centigrammes de calomel associé à 0,03 centigrammes d'opium.

Le 17 mai. — Diminution de l'œdème, disparition de l'albumine dans les urines, qui ne sont que de 350 grammes en moyenne. On continue à donner 0,50 centigrammes de digitale pendant deux jours et un paquet de 0,20 centigrammes de calomel matin et soir pendant quatre jours.

Le 22. — Amélioration sensible, le ventre est moins ballonné : ni diarrhée ni stomatite. Urines : 500 grammes. Continuation du calomel avec une pilule d'un 1/2 millgr. d'extrait de strophantus. La diurèse devient alors plus abondante et s'élève à deux ou trois litres par jour.

L'emploi du calomel est suspendu tandis qu'on continue le strophantus.

Au commencement de juin l'œdème ayant un peu augmenté on donne au malade 0,20 centigrammes de calomel pendant quatre jours. A ce moment l'œdème a presque totalement disparu, à peine un peu d'enflure autour des malléoles, le volume du foie est devenu normal, quelques traces d'albumine dans les urines.

L'amélioration persiste jusqu'en septembre, époque à laquelle le malade prend froid et fatigue beaucoup. L'albumine redevient abondante et le souffle systolique reparaît. Le malade n'urine pas un litre dans les 24 heures. Nouvelle administration de calomel. Nouvelle augmentation de la diurèse et nouvelle diminution de l'albumine.

Enfin à la suite d'une nouvelle rechute, le 2 décembre, l'œdème devient considérable, ainsi que l'albuminurie. Le pouls est très petit : on note de l'essoufflement et de l'oppression, on a recours au calomel. L'albumine disparaît, la diurèse est normale et depuis, à chaque menace nouvelle, le malade se soumet à la médication mercurielle, dont il persiste à retirer de grands bienfaits.

Dans la première partie de cette observation, nous voyons qu'on a associé la digitale au calomel, on ne peut donc guère savoir auquel des deux il faut attribuer la diurèse produite.

Les autres fois que le calomel a été prescrit nous voyons survenir une polyurie et une amélioration qu'on ne saurait attribuer qu'au calomel. On peut donc regarder cette observation comme assez concluante.

OBSERVATION VI (résumée).

(*Obs. de la thèse de M. Huet*).

La nommée M... Joséphine, âgée de 28 ans, profession de journalière, entre à l'hôpital Pascal le 1er décembre 1888, salle C, lit n° 55.

Pas d'antécédents héréditaires.

Antécédents personnels. — Variole légère à 10 ans. Rougeole à 12. Elle fut réglée à 16 ans, mais les époques ne furent régulières qu'à partir de 18.

De 22 à 26 ans, quatre fausses couches avec fœtus macéré.

Le 15 mars 1888, à la suite d'un refroidissement, quelques douleurs lombaires accompagnées de quintes de toux avec expectoration spumeuse verdâtre et abondante. Un médecin consulté incrimine le cœur et prescrit un vomitif. La malade reprend ses occupations.

Au mois de juin, première entrée à l'hôpital, où elle passe trois mois ; on la traite par le vin de Trousseau et la digitale. On lui donne des pilules créosotées contre son expectoration.

Le 1er octobre 1888, à la suite d'accès de dyspnée, deuxième entrée à l'hôpital Lariboisière, d'où elle sort à la fin du mois. Dans cet intervalle œdème des membres inférieurs. Ventre ballonné.

En décembre, elle revient pour la troisième fois à l'hôpital et entre à Pascal où elle est ponctionnée en janvier 1889. On lui retire quatre litres de liquide jaune citrin, albumineux. Cœur hypertrophié, la pointe battant dans le sixième espace. Souffle présysolique avec dédoublement net du second bruit. Foie débordant les fausses côtes.

Malgré le traitement par la digitale et la caféine, la quantité des urines diminue de jour en jour. La dyspnée et l'œdème augmentent.

L'ascite très intense nécessite une troisième ponction.

Le 24 février. — On administre 0,40 centigrammes de calomel, et un gargarisme au chlorate de potasse que l'on continue chaque jour jusqu'au 28. Les urines baissent encore, et le 27 février n'atteignent que 200, elles sont troubles et déposent beaucoup.

Le 28. — Saveur métallique dans la bouche et un peu de diarrhée : suppression du calomel. On constate dans les 24 heures la production de trois litres d'urine claire sans albumine. Stationnaire pendant quelque temps, la diurèse redescend progressivement à 500 grammes, dans les premiers jours de mars. Nouvelle administration de calomel, nouvelle diurèse abondante qui, comme la première fois, ne commence que quelques jours après l'ingestion du calomel, alors que surviennent les symptômes de saturation mercurielle.

La quantité d'urine ne dépasse pas 4 litres par 24 heures, mais elle se maintient pendant trois ou quatre jours malgré la suspension du calomel pour redescendre ensuite par degrès.

Depuis, à chaque abaissement du taux urinaire on a recours au calomel, et toujours ce traitement est suivi de la même amélioration.

Près de trente fois la malade a eu recours à ce médicament et chaque fois les résultats n'ont pas trompé son attente. La diurèse se produit régulièrement le quatrième jour de l'absorption du sel mercuriel, en même temps que survient un peu de ptyalisme, mais jamais de stomatite.

Comme état général la malade est sensiblement améliorée. Elle n'a plus de dyspnée comme autrefois et mange de bon appétit. Le cœur ne laisse plus entendre de dédoublement au second bruit. L'ascite et l'œdème ont disparu. Le foie est presque revenu à son état normal.

CONCLUSIONS

1° Le calomel a été employé depuis très longtemps dans le traitement des hydropisies, mais c'est M. Jeudrassik qui l'a remis en évidence et montré le premier tout le parti qu'on pouvait tirer de son action diurétique. A la suite de ces recherches, le calomel a été expérimenté par plusieurs auteurs et a donné lieu à de nombreux travaux.

2° La diurèse hydrargyrique ne se montre pas immédiatement, mais d'habitude le deuxième jour après l'administration du calomel. Son maximum est généralement le quatrième jour, et sa marche paraît coïncider avec celle de l'élimination rénale, dont le maximum survient à peu près au même moment.

La quantité moyenne de la diurèse est de deux à trois litres, quoiqu'on puisse observer des chiffres bien supérieurs.

De toutes les théories qui cherchent à expliquer le mécanisme de la polyurie, la plus vraisemblable est celle qui fait jouer le principal rôle à l'excitation épithéliale du rein.

3° L'absorption de calomel est diversement interprétée par les auteurs : les uns veulent que ce sel se combine aux chlorures de l'économie pour former du sublimé ou un chlorure double de mercure et de sodium, qui eux-mêmes formeraient un composé albumino-mercuriel : les autres pensent qu'il circule dans le sang à l'état métallique très

divisé. On retrouve le mercure du calomel dans tout l'organisme, mais de préférence dans le foie et le rein.

L'élimination du calomel très rapide après une seule dose de mercure ingéré, est au contraire lente et continue. Quand le calomel a été administré pendant plusieurs jours consécutifs, son maximum est approximativement de 0,006 milligrammes dans les 24 heures, soit 0,004 par les urines, 0,002 par la salive et les fèces, il se produit généralement aux environs du quatrième jour du traitement.

4° Si le calomel est un médicament précieux dans le traitement des hydropisies cardiaques avec ascite, œdème, dyspnée, oligurie, etc., il donne aussi de bons résultats dans les cirrhoses hépatiques et dans les néphrites. Toutefois il ne saurait réussir que dans les cas où la lésion cardiaque, hépatique ou rénale n'est pas trop avancée.

Remarque importante : dans le traitement des ascites à épanchement abondant, il est très utile de faire une ponction préalable pour rendre perméables les uretères qui pourraient être comprimés par le liquide hydropique.

5° La dose qu'on emploie habituellement est celle de 0,40 à 0,60 centigrammes à prendre en trois paquets dans la journée. Cependant on peut le prescrire avec succès à des doses beaucoup plus faibles.

La durée du traitement par le calomel ne doit pas excéder en général plus de 4 ou 5 jours, si on veut éviter la salivation et le catarrhe intestinal hydrargyriques. On reconnaîtra que l'emploi du calomel devient dangereux, à deux symptômes qui ont une certaine valeur : 1° L'apparition de l'albumine dans les urines ; 2° à la diminution de la polyurie.

Si on ne surveille pas attentivement la fonction rénale, on s'exposera aux dangers de l'intoxication mercurielle, dont un des principaux accidents, l'infiltration calcaire du rein, paraît dû à la dissolution du carbonate de chaux des os dans l'ascite lactique, produit en quantité anormale.

Vu par le Président de la thèse,
LABOULBÈNE

Vu par le Doyen,
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Balzer et Klumpke. — Elimination du mercure. Rev. de med., 1888. P. 311 et suiv.

— Sem. méd., 1886.

Bieganski. — Ueber die diuretische wirkung der quercksilberpraparate Deut. arch. t. klin. med. B. XLIII, II, 2 et 3, p. 177 et 205, sept. 1888.

Binet. — Bull. méd., 21 oct. 1891.

Biro. — Cal. als. diur. bei Herzk. Analyse de la Centralblatt. f. kl. méd., 1887, n. 45.

Blarez. — Thèse de Bordeaux, 1882.

Bœrhaave (H.). — Tract. de viribus méd. Paris, 1727, p. 316.

— Ad inst. méd. proleg. Lugd. Bat., 1713, p. 535.

Brasse et Wirth. — Soc. de biol., 1888, p. 776.

Collins. — The med. chron. July 1886.

Copland. — A diction. of pratiq. med. London, 1866, p. 229.

Corradi. — A alcuni ricordi intorno ai mercuriali reguardati come antidropici. Annali univ. di med. vol. 282. Luglio, 1887, p. 52.

Cullen. — Trat. di mat. med. Padoue, 1800, VI, 60.

— Traité de mat. med. Paris, 1789. Trad. p Bosquillon. T. II, p. 584.

Demangeon (J. B.). — Recueil per. de la soc. de méd. de Paris, 1805, tome XXIV, p. 271.

Fonssagrives. — Du rôle du calomel dans la méd. angl. Bull. de thérap., 1861, LXI, p. 481.

Frank Giuseppe. — Trat. di med. prat. Milan, 1843, p. 555.

Furbringer. — Deut. med. Woch, 1887, p. 357.

Gaillard (L.). — Action du merc. sur le sang. Arch. gén. de méd. Paris, 1885, II, p. 527.

Gerhardt. — Soc. de méd. Berl. Séance du 23 mars 1887 (Sem. méd., 1887, p. 131).

Graves. (R. J.). — Leç. de clin. méd., trad. par M. Jaccoud. Paris, 1863, tom. II, p. 415.

Grisolle. (A.). — Tract. él. de path. méd. spec. Bologne, 1882, I, p. 523.

Haig. — Bull. méd., 1891, p. 1015.

Hallopeau. — Du mercure. Thèse d'agreg. Paris 1878, p. 123.

Hufland. — Enchiridion. méd. Pologne, 1853, p. 174.

Ignatjew. — Med. Obozr. Mosk., 1888, XXX, 262-268.

Immermann. — Allegemeine Ernahrungstorungen. Ziemsen's. Handbuch. Bd. XIII, 2, p. 410.

Jendrassik. (E.). — Das cal. Ah. diur. Deuts Arch. f. Klin. med. Leipsig, 1886. Vol. 38, p. 499.

Knebel. — Ein. Beitrag. Zür. Anatripsologie. Hufeland Journal. der prakt. Heil-Kunde. Berlin, 1804, XX, st-69.

Lannois. — Bull. du Lyon med., 1886. Tome LIII, p. 91.

Lépine. — De la diurèse hydrargyrique. Sem. méd., 1889, p. 213.

Leyden. — Soc. de méd. Berl. Sem. méd., 1887, p. 131.

Lind (J.). — Essai sur les malad., des Europ. dans les pays chauds. Paris, 1785, tome II, p. 98.

Longuet (R.). — Union méd., 25 janvier 1887, p. 133.

Mac-Kee. — Dict. méd. Jaccoud, tome XXII, art. merc., p. 392.

Mahnert. — Soc. des méd. de Styrie. Bull. méd., janvier 1890, p. 30.

Masius. — Ann. soc. méd. chir. Liège, 1888, XXVII, p. 660.

Mendelsohn. — Cal. als. diurét. bei Herz, Krankeiten. Berlin. Deut. méd. Werch., 1886, 45. Union med. du 25 janvier, 1887, p. 133.

Meyjes. — Cal. als. diuret. Deut. med. Woch., 1887, n° 35, p. 768.

Nothnagel. — Nouv. élém. de mat. med. et thérap. Paris, 1888, p. 146 et suiv.

— Lettres d'Autriche du 5 mars 1887, Sem. méd., 1887, 96.

Paton Noël. — Journ. of. anat. and phys., 1re et 2e p., vol. XX.

Petit (M. A.) — Essai sur la méd. du cœur. Lyon, 1806, p. 303.

Rosenheim. — Sem. méd., 1887, p. 10, 2e mémoire in Zeitschrift, f. Klin, Bd XIV, p. 170.

Saikowski. — Wirch. Arch. Bd XXXVII, p. 349, 1886. Bullet. général de thérap., 1887, tom. 112, p. 137.

Schwass. — Berlin. Klin. Woch., 17 septembre 1888. Sem. méd., 1888, p. 424.

Schwilgué (C. J. A.). — Traité de mat. méd., Paris, 1805. Tom. I, p. 477. Sée. G. Clin. de l'Hôtel-Dieu. Sem. méd., 1889, p. 26.

Silva (B.) — Ueber den mechan. der diuret.

Kirkung. — Der Kalom (Centralbl. f. Klin. med. Leipsig. 1888, IX, 345.

Suyers (P.). — De l'emploi du calomel comme diurétique. Ann. soc. méd. chir. de Liège, 1888, XXVII, p. 660.

Sprengel. — Inst. méd. Pharmacol., cap. XIII, § 325. Milan, 1807.

Schroff. — Lehrbuch der Pharm. Wienn, 1868, p. 280.

Stiller. — Ueber calom. bei Herzkrankheiten. Wienn. med. Woch., 1886, n. 28.

Stinzing. — Klin. Beobachtungen uber col. als diuret. and hydrarg. Deut. arch. f. Klin. med. Leipsig, 1888, XLIII, p. 206. Bull. général de thérap., 1888, p. 283.

Stokes (W.). — Traité des mal. du cœur trad. par le Dr Senac. Paris, 1864, p. 92 et 365.

Talfourd (Jones). — Sem. méd., 1888, p, 384.

Terray. — Beitrage zür diuret. Wirk. des cal. Analyse de la *centralblatt*. f. Klin. med., 1887, n° 43.

Van Helmont. — Ignotus hydrops. in : ejudem opera. Lugduni, 1667, p. 320.

Van Swieten (G.). — Commentaria. Hildburhurghusiæ, 1765, IV, 225.

Welander. — Recherches sur l'absorpt. et l'élimination du mercure. Ann. de Derm. et syph. Paris, 1886, VII, p., 412. Nord-Med. Ark. 1886. XVIII. (Sem. méd., 1886).

Imp. de l'Ouest, A. NÉZAN, Mayenne.